

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

①① N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction).

2.201.080

②① N° d'enregistrement national :

72.33711

(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)



DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

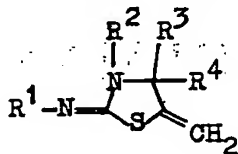
- ②② Date de dépôt 22 septembre 1972, à 15 h 36 mn.
④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 17 du 26-4-1974.
- ⑤① Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 91/00.
- ⑦① Déposant : Société dite : BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG., résidant en
République Fédérale d'Allemagne.
- ⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①
- ⑦④ Mandataire : Guétet et Bloch, Conseils en brevets d'invention, 39, avenue de Friedland,
75008 Paris.
- ⑤④ Nouveaux dérivés de l'imino-2-méthylène-5-thiazolidine.

⑦② Invention de :

③③ ③② ③① Priorité conventionnelle :

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de substitution de l'imino-2-méthylène-5-thiazolidine doués de propriétés pharmacologiques précieuses.

Les nouveaux composés ont comme bases libres la formule



5 dans laquelle :

R^1 représente un reste alkyle inférieur, alcényle inférieur, cycloalkyle, aryle ou acyle,

R^2 H ou un reste alkyle inférieur,

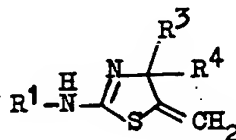
R^3 H ou un reste alkyle inférieur,

10 R^4 H ou un reste alkyle comportant jusqu'à 8 atomes de C,

R^3 et R^4 pouvant aussi être conjointement un reste spirocycloalkyle comportant 4 à 6 groupes CH_2 ou un reste spirobicycloalkyle C_nH_{2n-2} dans lequel $n = 6$ à 8.

Dans le cas où $R^2 = H$, l'imino-2-méthylène-5-thiazolidine peut

15 aussi être présente sous sa forme tautomère comme amino-2-thiazoline de la formule



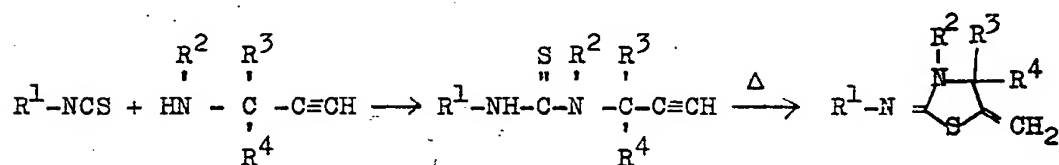
Par reste alkyle inférieur, on entend des restes alkyle linéaires ou ramifiés comportant jusqu'à 4 ou 5 atomes de carbone. Les restes alcényle inférieur peuvent également contenir jusqu'à 4 ou 5 atomes de carbone. Comme exemples, on peut citer le méthyle, l'éthyle, le propyle, l'isopropyle, le butyle, le tert-butyle, l'allyle, le propényle.

Pour R^3 , il faut mentionner en particulier le reste méthyl-4-n-pentyle. Par cycloalkyle, on entend de préférence le cyclohexyle, le cycloheptyle et le cyclo-octyle. Pour R^1 , il faut souligner le cyclo-

25 hexyle. Comme reste aryle, on envisagera de préférence le reste phényle qui peut aussi porter des substituants, par exemple des halogènes, tels que le chlore, un reste alkyle tel que le méthyle ou le trifluorométhyle, un reste alcoxy tel que le méthoxy ou l'éthoxy, ou un groupe carboxyle estérifié par exemple par un méthyle. Divers restes
30 aryle sont, outre le reste phényle, par exemple l'éthoxy-4-phényle, 1-chloro-4-phényle, le trifluorométhyl-3-phényle, le carbométhoxy-2-phényle, 1

diméthoxy-2,4-chloro-5-phényle, le méthyl-2-méthoxy-4-phényle, le diméthyl-2,6-phényle. Les restes p-méthoxyphényle, p-éthoxyphényle et trifluorométhylphényle sont particulièrement à mentionner. Les restes acyle peuvent dériver d'acides carboxyliques aliphatiques et aromatiques, par exemple de l'acide acétique, de l'acide benzoïque, de l'acide chlorobenzoïque et aussi d'un mono-ester de l'acide carbonique. Divers restes acyle sont par exemple l'éthoxycarbonyle, le phénacyle, le chloro-4-phénacyle, de triméthoxy-3,4,5-phénacyle. Pour R^3 et R^4 , on indiquera la chaîne pentaméthylène fixée par jonction spirannique au noyau thiazolidinique. Par spirocycloalkyle comportant 4 à 6 groupes CH_2 , on entend les cycles qui, conjointement avec l'atome spirannique, sont penta- à heptagonaux. Par spirobicycloalkyle $\text{C}_n\text{H}_{2n-2}$ dans lequel $n = 6$ à 8, on entend des restes bicycloalkyle fixés par jonction spirannique au noyau thiazolidinique, par exemple le reste norbornyle.

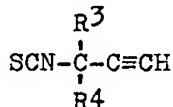
Les nouveaux dérivés thiazolidiniques peuvent se préparer selon un procédé en soi connu à partir d'isothiocyanates et de propargylamines portant les substituants correspondants (N.R. Easton, D.R. Cassady et R.D. Dillard, J. Org. Chem. 29, 1851 (1964). En opérant à des températures inférieures à 20°C (par exemple dans l'éther comme solvant), on peut isoler les thiourées correspondantes qui peuvent cependant dès la température ordinaire, être transformées en dérivés thiazolidiniques par cyclisation thermique.



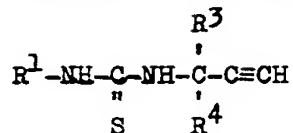
En général, la cyclisation se produit dans la région d'environ 30°C à environ 80°C , mais des températures moins et plus élevées sont également utilisables.

Pour préparer les nouveaux composés, on peut aussi choisir la voie inverse, en faisant réagir une amine de la formule

$\text{R}^1\text{-NH}_2$
et un isothiocyanate de la formule

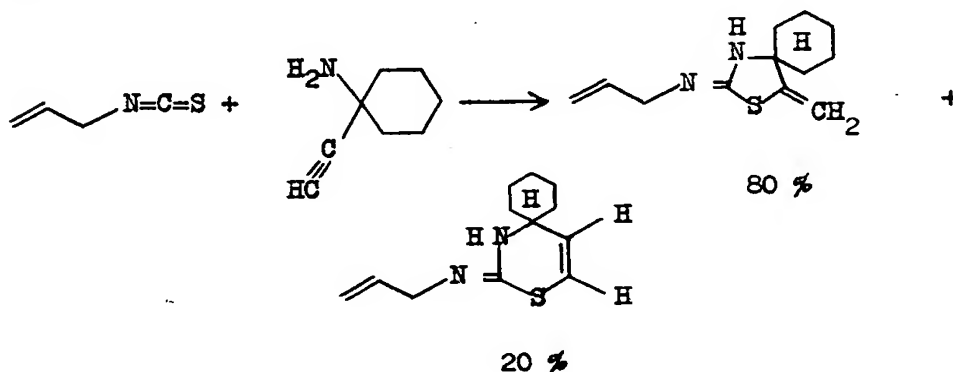


pour obtenir le composé de la formule



et effectuer ensuite la cyclisation.

On ajoute avantageusement l'isothiocyanate à température ordinaire à une solution de l'amine dans n'importe quel solvant, par exemple du benzène, du chlorure de méthylène, du tétrahydrofurane ou en particulier des alcools aliphatiques inférieurs. La réunion des composants de la réaction dans l'ordre inverse conduit également au succès. Puis on chauffe à reflux assez longtemps, en général pendant 1 à 5 heures, pour que le spectre IR d'un échantillon évaporé ne présente plus de bande d'isothiocyanate. Après élimination du solvant sous pression réduite, on peut purifier les produits par recristallisation ou distillation. Les structures résultent de l'analyse, du spectre IR et surtout du spectre RMN (2 protons d'exo-méthylène à $\delta = 5,0$ à $5,4$ ppm). Lors de l'utilisation de benzène comme milieu réactionnel, il peut se former dans des cas isolés, à côté du dérivé de thiazolidine, jusqu'à 25% de celui de la dihydrothiazine isomère qui est reconnaissable dans le spectre RMN par ses protons oléfiniques, par exemple pour :



Une séparation des deux substances par cristallisation ou distillation ne réussit que difficilement; c'est pourquoi des liquides organiques polaires sont préférables comme milieu réactionnel.

Les dérivés de substitution de l'imino-2-méthylène-5-thiazolidine et leurs sels pharmaceutiquement utilisables ont des propriétés thérapeutiques précieuses.

5 Les nouveaux dérivés thiazolidiniques sont par exemple anti-phlogistiques et actifs contre des bactéries et des champignons. A des doses de 1 à 5 mg/kg, les nouveaux composés provoquent chez l'animal normal une baisse de la tension artérielle.

10 Les propriétés anti-inflammatoires ont été déterminées à l'aide de la méthode de C.A. Winter, G.A. Risky et G.W. Nuss, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111 (1962), page 544 et suiv. Selon cette méthode, on provoque par injection de carraghénine dans la patte arrière du rat une enflure inflammatoire dont le degré peut être affaibli ou qui peut être empêché par des substances antiphlogistiques. Administrées par voie orale à la dose de 50 mg/kg, les nouvelles substances produisent une inhibition d'environ 50% de l'œdème.

15 Quelques-uns des nouveaux composés exercent aussi une action analgésique remarquable. L'effet natriurétique de quelques composés est également à mentionner.

20 Comme exemple d'un composé à action analgésique, on peut faire état du composé de l'exemple 29 ($R^1 = H_5C_2OCO$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_3$, $R^4 = H$). Administré à la dose de 50 mg/kg par voie orale chez la souris, ce composé provoque une augmentation significative du temps de réaction à la plaque chauffée et dans l'épreuve au rayon brûlant; dans l'épreuve à la benzoquinone, il est efficace déjà à partir de 25 mg/kg. Ces doses ne font encore apparaître aucun symptôme toxique. Chez la souris, une dose de 215 mg/kg par exemple n'exerce ainsi aucune influence défavorable sur la coordination dans l'épreuve de la tige tournante.

30 Un autre avantage des nouveaux composés consiste en leur faible toxicité en administration orale aussi bien que parentérale.

Des sels pharmaceutiquement utilisables sont les sels d'acides inorganiques et organiques tels que par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide tartrique, l'acide maléique.

35 EXEMPLE 1 : - Allylimino-2-méthyl-4-méthylène-5-thiazolidine:

13,8 g (0,2 mole) de butyne-1-ylamine-3 sont dissous dans 100 ml de benzène et additionnés goutte à goutte de 19,8 g (0,2 mole) d'allylsénevol. Puis on chauffe pendant 2 heures à reflux. Après refroidissement, le solvant est éliminé à l'aide de l'évaporateur rotatif et le résidu huileux amené à cristallisation. Par recristal-

lisation dans l'éther de pétrole, on obtient 19 g (57% de la théorie) de cristaux incolores faiblement jaunâtre de p.f. 65 à 66°C. Une recristallisation fait monter le point de fusion à 68°C.

5 EXEMPLE 2 :- Allylimino-2-diméthyl-4,4-méthylène-5-thiazolidine.

9,0 g (0,1 mole) de méthyl-3-butyne-1-ylamine-3 aqueuse à 92% dans 50 ml de benzène sont additionnés goutte à goutte de 9,9g (0,1 mole) d'allylsénevol et mis à réagir et traités ultérieurement comme décrit dans l'exemple 1. Par recristallisation dans l'éther de pétrole, on obtient 7,9 g (44,0 % de la théorie) de cristaux incolores de p.f. 84°C.

EXEMPLE 3 :- Isopropylimino-2-spiropentaméthylène-4,4-méthylène-5-thiazolidine :

15 12,3 g (0,1 mole) d'éthynyl-1-cyclohexylamine-1 dans 50 ml d'éthanol absolu sont additionnés goutte à goutte de 10,1 g (0,1 mole) d'isopropylsénevol. Puis le mélange est chauffé pendant 2 heures à reflux. Le solvant est éliminé dans l'évaporateur rotatif et le résidu huileux soumis à une distillation dans le vide poussé. On obtient 16,7 g (75%) d'une huile faiblement jaunâtre de p.éb. 88 à 89°C/0,1 mm de Hg.

20 EXEMPLE 4 :- Phénylimino-2-diméthyl-4,4-méthylène-5-thiazolidine :

9,0 g (0,1 mole) de méthyl-3-butyne-1-ylamine-3 aqueuse à 92% dans 50 ml de tétrahydrofuranne sont additionnés de 15 g de carbonate de potassium anhydre. Le mélange est refroidi à 0°C et additionné goutte à goutte de 13,5 g (0,1 mole) de phénylsénevol. On agite encore pendant 2 heures à température ordinaire, on élimine le solvant dans le vide et l'on reprend le résidu dans du chlorure de méthylène et de l'eau. La phase organique est séparée, lavée à l'eau, séchée au-dessus de sulfate de sodium anhydre et évaporée. Le résidu est recristallisé dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole. On obtient 16,9 g (78%) de cristaux incolores de pf. 173°C.

30 EXEMPLE 5 :- p-éthoxyphénylimino-2-diméthyl-4,4-méthylène-5-thiazolidine :

35 9,0 g (0,05 mole) de p-éthoxyphénylsénevol dans 50ml d'éthanol sont additionnés goutte à goutte de 4,5 g (0,05 mole) de méthyl-3-butyne-1-yl-amine-3 aqueuse à 92%, puis le mélange est chauffé pendant 5 heures à reflux. Pendant le refroidissement, la cristallisation intervient. On obtient 9,85 g (75% de la théorie) de cristaux incolores de p.f. 148 à 149°C.

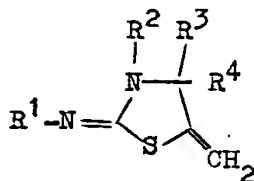
40

Exem- ple	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f. ou p.éb. (°C)	Rende- ment (%)	Obtenu comme à l'exemple
6	Cyclohexyle	CH ₃	CH ₃	H	105 à 111/0,4	62	3
7	Cyclohexyle	H	CH ₃	H	143 à 145,5	78	3
8	Cyclohexyle	H	(CH ₂) ₅		140/0,3	55	3
9	Cyclohexyle	H	CH ₃	CH ₃	94 à 95	51	3
10	Isopropyle	H	CH ₃	H	75 à 77	57	3
11	Isopropyle	H	CH ₃	CH ₃	79	55	3
12	Isopropyle	CH ₃	CH ₃	H	54/0,35	64	3
13	Allyle	CH ₃	CH ₃	H	69/0,3	58	2
14	Allyle	H	(CH ₂) ₅		100 à 102/0,2	66	3
15	Isopropyle	H	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CH ₃	85/0,3 31 à 33	45	3
16	Phényle	H	CH ₃	H	98	68	2
17	Phényle	CH ₃	CH ₃	H	43	45	2
18	Phényle	H	CH ₃	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CH ₃	65 à 66,5	66	3
19	3-trifluoro- méthylphényle	H	CH ₃	H	97 à 100	63	5
20	3-trifluoro- méthylphényle	CH ₃	CH ₃	H	110 à 111/0,1	45	5
21	3-trifluoro- méthylphényle	H	CH ₃	CH ₃	154 à 156	70	5

Exem- ple	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f. ou p.éb. (°C)	Rende- ment (%)	Obtenu com- me à l'exem- ple
22	3-trifluoro- méthylphényle	H		(-CH ₂ -) ₅	176 à 178	55	5
23	4-Ethoxyphényle	H	CH ₃	H	107 à 108	66	5
24	4-éthoxyphényle	CH ₃	CH ₃	H	68 à 70	55	5
25	4-éthoxyphényle	H		(-CH ₂ -) ₅	159 à 160	77	5
26	2-carbométhoxy- phényle	H		(-CH ₂ -) ₅	136 à 139	77	5
27	Phénacyle	H	CH ₃	CH ₃	110 à 111	55	3
28	4-chlorophénacyle	H	CH ₃	H	158 à 160	58	3
29	éthoxycarbonyl	H	CH ₃	H	120 à 122	66	3
30	éthoxycarbonyl	H		(-CH ₂ -) ₅	130 à 133	25	3
31	3,4,5-triméthoxy- benzoyl	H	CH ₃	CH ₃	159 à 162	31	dans l'acéto- nitrile
32	2,4-diméthoxy-5- Cl-phényle	H	CH ₃	CH ₃	136 à 138	63	3
33	2,4-diméthoxy-5- Cl-phényle	H		(-CH ₂ -) ₅	190 à 192	75	3
34	2-méthyl-4- méthoxyphényle	H	CH ₃	CH ₃	171 à 174	83	3
35	2,6-diméthyl- phényle	H	CH ₃	CH ₃	159 à 161	63	3
36	2,6-diméthyl- phényle	H		(-CH ₂ -) ₅	152 à 154	66	3
37	3,5-diméthyl- phényle	H	CH ₃	CH ₃	143 à 144	58	3
38	3,5-diméthyl- phényle	H		(-CH ₂ -) ₅	142 à 143	62	3

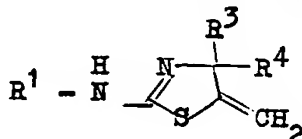
- REVENDICATIONS -

1.- Nouveaux dérivés d'imino-2-méthylène-5-thiazolidine de la formule :



dans laquelle :

- 5 R¹ représente un reste acyle
 R² H ou un reste alkyle inférieur
 R³ H ou un reste alkyle inférieur
 R⁴ H ou un reste alkyle comportant jusqu'à 8 atomes de C.
 ou
 10 R³ et R⁴ conjointement un reste spirocycloalkyle comportant
 4 à 6 groupes CH₂ ou spirobicycloalkyle C_nH_{2n-2} dans le-
 quel n = 6 à 8
 et leurs sels pharmaceutiquement utilisables.
 15 2.- Composés selon la revendication 1 avec R² = H sous la
 forme amino-2-méthylène-5-thiazolinique tautomère



et leurs sels pharmaceutiquement utilisables.

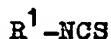
- 3.- Composés des formules de l'une des revendications 1 et 2
 dans lesquelles R³ est le reste méthyl-4-n-pentyle.
 4.- Composés des formules de l'une des revendications 1 à 3
 20 dans lesquelles R³ et R⁴ forment le reste pentaméthylène.
 5.- Composés de la formule des revendications 1 à 4 dans la-
 quelle R¹ est le reste éthoxycarbone.
 6.- Composés de la formule de la revendication 5 dans laquel-
 le R² est l'hydrogène.
 25 7.- Composés de la formule de la revendication 6 dans laquel-
 le R³ est un reste alkyle comportant 1 à 3 atomes de carbone et R⁴
 l'hydrogène.
 8.- Composé de la formule de la revendication 7 dans laquelle
 R¹ est le reste éthoxycarbone, R² l'hydrogène, R³ le reste méthyle

et R⁴ l'hydrogène.

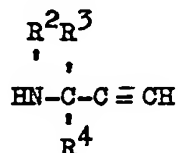
9.- Analgésiques contenant comme principe actif des composés selon la revendication 1.

5 10.- Analgésiques contenant comme principe actif le composé selon la revendication 8.

11.- Procédé de préparation de dérivés d'imino-2-méthylène-5-thiazolidine de la formule indiquée dans la revendication 1, caractérisé par le fait que l'on fait agir les uns sur les autres en milieu réactionnel liquide, éventuellement en chauffant, des isothiocyanates de la formule



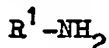
et des propargylamines de la formule



15

R¹ à R⁴ ayant les significations indiquées dans la revendication 1, jusqu'à ce que se soit produite la transformation en dérivé de thiazolidine par cyclisation.

12.- Procédé de préparation de dérivés d'imino-2-méthylène-5-thiazolidine de la formule indiquée dans la revendication 1, caractérisé par le fait que l'on fait réagir des amines de la formule



20